

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof.Dr. H.-B.Wuermeling

UNTERSUCHUNG DER
NICHT EDTA-HEMMBAREN
SERUM-PARAOXONASEAKTIVITÄT
BEI ÄTHIOPIERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Tien Ngo-Manh
aus Nam Dinh, VIETNAM

1983

1983 12 445



Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof.Dr. H.-B.Wuermeling

UNTERSUCHUNG DER
NICHT EDTA-HEMMBAREN
SERUM-PARAOXONASEAKTIVITÄT
BEI ÄTHIOPIERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Tien Ngo-Manh
aus Nam Dinh, VIETNAM

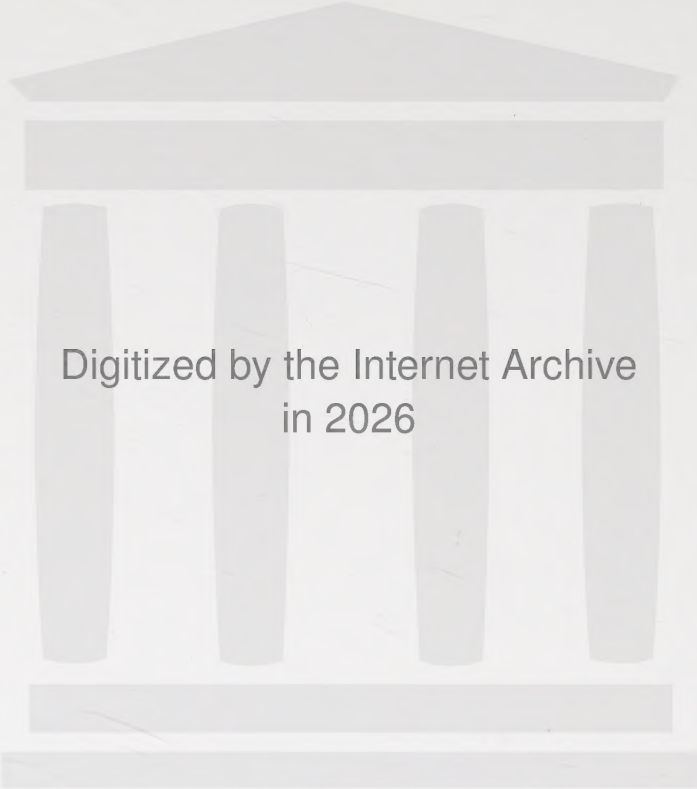
Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.1983

Meinen Eltern und Geschwistern
in Dankbarkeit und Liebe gewidmet.

KINH TANG BO ME VA CAC EM.

Ngô Manh Tien



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546218_0095

0	INHALTSVERZEICHNIS	0-1
1	EINLEITUNG	1-1
1.1	WIRKUNG DER PHOSPHORSAUREESTER	1-1
1.2	VERGIFTUNG MIT PARAOXON (E 600)	1-3
1.3	DAS ENZYM PARAOXONASE	1-5
1.4	PARAOXONASE-POLYMORPHISMUS	1-6
1.5	PARAOXONASEAKTIVITÄTSVERTEILUNG	1-7
1.6	HEMMUNG DER PARAOXON-SPALTUNG DURCH EDTA-ZUGABE	1-16
2	PROBLEMSTELLUNG	2-1
3	ANTHROPOLOGISCHE EINORDNUNG DES UNTERSUCHTEN	3-1
	ABESSINISCHEN KOLLEKTIVS	
3.1	ETHNOLOGISCHE HERKUNFT	3-1
3.2	DIE ABESSINISCHE RASSE	3-5
4	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	4-1
4.1	PROBANDEN	4-1
4.2	GEWINNUNG UND AUFBEWAHRUNG DES SERUMS	4-1
4.3	MESSUNG DER PARAOXONASEAKTIVITÄT	4-2
4.3.1	Gesamtaktivitätsmessung	4-2
4.3.2	Messung Der Paraoxonaseaktivität	4-5
	(mit EDTA Zusatz)	
4.4	ERGEBNISSE	4-5
5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	5-1
5.1	ALTERSVERTEILUNG	5-3
5.2	VERTEILUNG DER PARAOXONASE-RESTAKTIVITÄT	5-4
5.3	PRÜFUNG EINES GESCHLECHTSSPEZIFISCHEN	5-9
	UNTERSCHIEDES DER PARAOXONASE-RESTAKTIVITÄT	
5.4	PRÜFUNG EINER (LINEAREN) ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN	5-11
	ALTER UND PARAOXONASE-RESTAKTIVITÄT	
5.5	PRÜFUNG EINES ALTERSMÄSSIGEN UNTERSCHIEDES	5-15
	ZWISCHEN MÄNNERN UND FRAUEN IM UNTERSUCHTEN	
	KOLLEKTIV	
6	ERGEBNISDISKUSSION	6-1
7	ZUSAMMENFASSUNG	7-1
8	LITERATURVERZEICHNIS	8-1

1. EINLEITUNG

Paraoxon (Diäthyl-4-nitrophenylphosphat, E 600, Mintacol) ist eine stark lipophile und leicht resorbierbare Substanz, die zu der chemischen Gruppe der Alkylphosphate oder der organischen Phosphorsäureester gehört.

Alkylphosphate werden hauptsächlich als Schädlingsbekämpfungsmittel (Kontaktinsektizide und Systeminsektizide) in der Landwirtschaft eingesetzt. In der Medizin wird Paraoxon (Mintacol) bei Glaukom als Miotikum verwendet.

In der Leber von Warmblütern tritt Paraoxon als metabolisches Zwischenprodukt beim Abbau des weltweit bekannten Pestizids Parathion = E 605 auf.

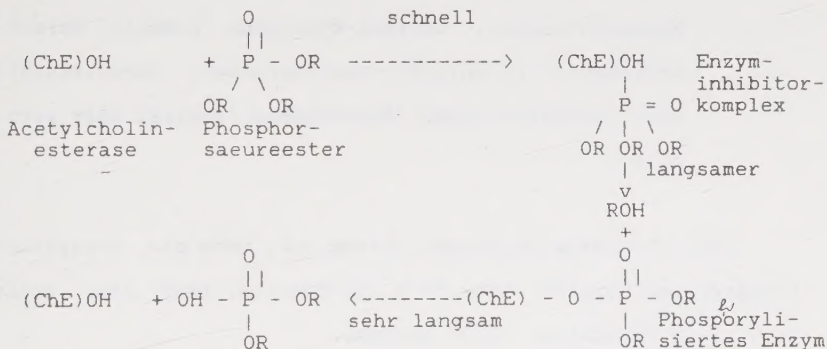
1.1 WIRKUNG DER PHOSPHORSAUREESTER

Gremels (1940/1941) vermutete als erster eine Hemmung der Cholinesterase durch Alkylphosphat. Weitere Untersuchungen haben diese Eigenschaft bestätigt.

Cholinesterasehemmer blockieren charakteristischerweise die spezifische Acetylcholinesterase und die Pseudocholinesterase. Die chemische Reaktion besteht in der Bildung stabiler Phosphorsäureester (Substrat) mit der Cholinesterase (Enzym). Dadurch wird das Enzym gehemmt (Neal 1971, Poore und Neal 1972). Der Abbau des körpereigenen Acetylcholins wird dabei verhindert und der Organismus vergiftet sich selbst.

Die Ausleitung der Vergiftung mit irreversiblen Cholinesterasehemmern erfolgt nur durch Neubildung der Acetylcholinesterase in der Leber (Wirth 1974).

Chemisch läßt sich die Wirkung der Phosphorsäureester (nach Wirth, 1974) so beschreiben:



Sehr langsame Hydrolyse bedeutet, daß die Enzymblockierung weitgehend irreversibel ist.



1.2 VERGIFTUNG MIT PARAOXON (E 600)

Die Vergiftungssymptome gliedern sich in:

- Muskarinartige Wirkungen (Angriff an parasymphatischen Nervenendigungen): Tränen- und Speicherfluß, erhöhte Bronchialsekretion (Lungenödem), Bronchospasmus (Dyspnoe), erhöhte Magen- und Darmdrüsensekretion, erhöhte Peristaltik und Spasmus (Koliken, Durchfälle, Erbrechen), Bradycardie, Gefäßtonusminderungen (Blutdrucksenkung), Schweißdrüsenstimulierung.
- Nikotinartige Wirkungen (Angriff an vegetativen Ganglien und neuromuskulären Endplatten): Muskelsteife (besonders im Nacken und Gesicht), Tremor, Muskelzuckungen, tonisch-klonische Krämpfe, Sprachstörungen, psychische Veränderungen, Verwirrtheit, Bewußtseinsstörungen, Atemlähmung (zentral oder peripher).

Vergiftungserscheinungen treten auf, wenn die Acetylcholinesteraseaktivität unter 30 % (nach Wirth, 1974) bzw. unter 20 % (nach Moeschlin, 1972) absinkt.

Eine Gewöhnung bei chronischer Vergiftung soll möglich sein (Wirth, 1974).

Nach Geldmacher-von Mallinckrodt et al. (1969) soll E 600 in einer Konzentration von $1,6 \cdot 10^{-7}$ mol/l zu einer vollständigen Vergiftung menschlicher Acetylcholinesterasen im Serum führen.

Hauschild (1973) berichtet, daß bereits von $0,8 \cdot 10^{-8}$ mol/l E 600 zu einer 50 %-igen Hemmung der Cholinesterase-aktivität führt.

Nach Moeschlinn (1972) soll die Einnahme von 5 - 10 mg/kg Körpergewicht für einen Erwachsenen tödlich sein.

1.3 DAS ENZYM PARAOXONASE

Aldridge (1953a) fand im Serum von Warmblütern Esterasen, die p-Nitrophenylacetat, -propionat und -butyrat spalteten. Er teilte sie hinsichtlich ihrer Hemmbarkeit durch Paraoxon ein in:

- A-Esterasen (Arylesterase), welche durch Paraoxon nicht gehemmt wurden. Mounter und Whittaker (1953) nannten sie auch "aromatische Esterasen", da diese Enzyme Phenolester spalten.
- B-Esterasen, welche durch Paraoxon gehemmt wurden.

Aldridge (1953b) beobachtete in Seren vieler Warmblüter ein Enzym, das in der Lage ist, Paraoxon hydrolytisch zu spalten. Seitdem erscheint der Begriff "Paraoxonase". Nach Aldridge (1953b) ist diese Paraoxonase mit der aromatischen Esterase (A-Esterase) identisch.

Main (1960a,b) konnte nachweisen, daß die aus Schafserum gereinigte Paraoxonase zwar Paraoxon, aber nicht Phenylacetat hydrolysiert.

Geldmacher-von Mallinckrodt und Mitarbeiter (1973) bewiesen, daß die menschliche Serum-Paraoxonase ein sehr giftiges Enzym ist, das schon auf geringfügige Veränderungen am Substratmolekül reagiert.

1.4 PARAOXONASE-POLYMORPHISMUS

Zur Bestimmung der Paraoxonaseaktivität entwickelte Krisch (1968) ein photometrisches Meßverfahren und fand bei der Untersuchung von 50 Probanden zwei sich überlagernde Populationsgruppen mit niedriger und hoher Aktivität, was möglicherweise genetisch bedingt sei.

Nach Baumgärtner (1970) läßt sich entweder ein Polymorphismus der Serumcholinesterasen oder des E 600 spaltenden Fermente annehmen, wobei letzteres der Literatur nach am wahrscheinlichsten erscheint.

Geldmacher-von Mallinckrodt et al. (1973a) untersuchten 35 Familien mit 52 Kindern und zeigten, daß menschliches Serum ein Enzym enthält, das aus Paraoxon p-Nitrophenyl abspaltet und einen Polymorphismus aufweist, der wahrscheinlich genetisch determiniert ist und einem einfachen 2-Allele-Modell folgt.

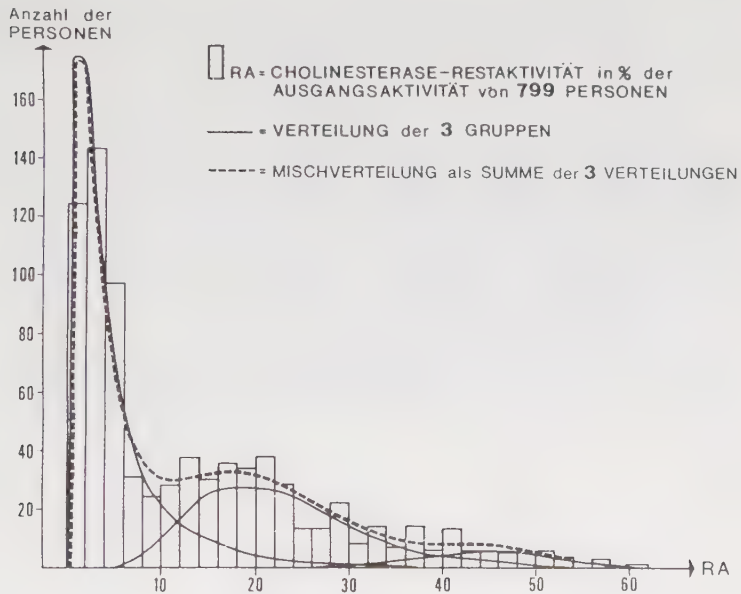
1.5 PARAOXONASEAKTIVITÄTSVERTEILUNG

Geldmacher-von Mallinckrodt und Mitarbeiter (1969) fanden, daß bei in-vitro-Vergiftung von menschlichen Serumproben mit Paraoxon unterschiedliche Grade der Cholinesteraseaktivität verbleiben. Es ergaben sich drei Gruppen von Personen, mit niedriger, mittlerer und hoher Cholinesteraserestaktivität.

Untersuchungen von Geldmacher-von Mallinckrodt, Hommel und Dumbach (1979) an einem großen westdeutschen Kollektiv (799 nichtverwandte Personen, 100 Familien mit 180 Kindern) mit dieser Anti-ChE-Technik zeigten schließlich, daß in diesen Kollektiven die drei Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Serumparaoxonaseaktivität im Verhältnis 58 : 36 : 6 vorliegen (dazu siehe Abb. 1).

Abb. 1: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 799

Westdeutschen (nach Hommel und Dumbach, 1979):



Die Familienuntersuchungen sprachen für ein 2-Allele-Modell mit intermediärem Erbgang.

Dies wurde auch durch Untersuchungen von Krisch (1968), Zech und Zürcher (1974) und Dumbach (1976) gestützt.

Playfer et.al. (1976) bestätigten dieses Modell durch Untersuchungen eines Kollektives britischer Probanden. Untersuchungen bei 190 Briten und 70 Nordindern zeigten ein ähnliches Verteilungsmuster der Serum-Paraoxonaseaktivität. Dies kann ethnologisch erklärt werden, da Teile der Europiden bei der indogermanischen Völkerwanderung aus indischem Gebiet stammten (Indogermanen/Schwidetzky 1974) (siehe dazu Abb. 2 und 3).

Abb. 2: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 70 Indern (nach Playfer et al. 1976)

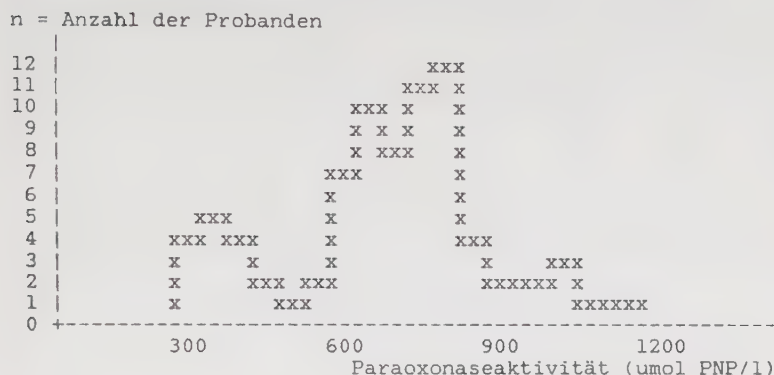
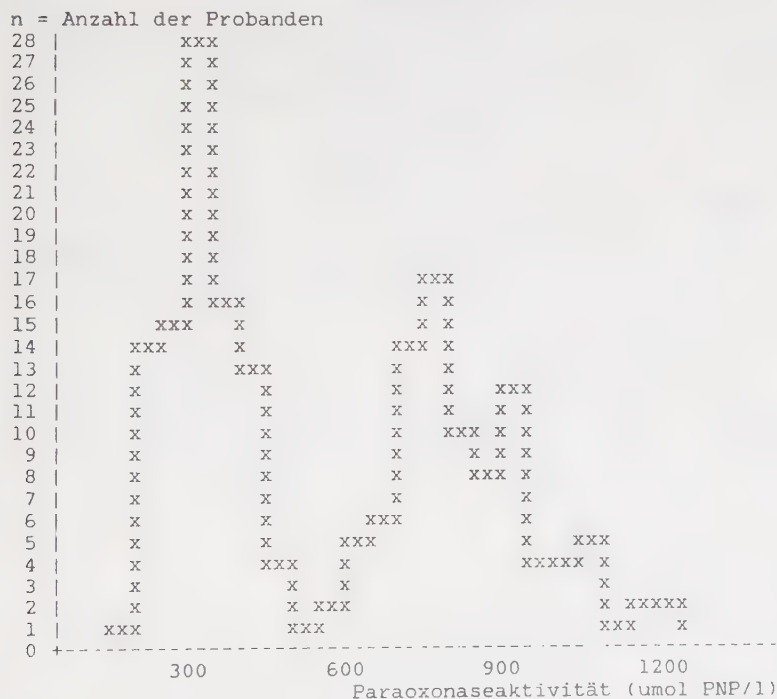


Abb. 3: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 190 Engländern (nach Playfer et al. 1976)



Bei Ostasiaten (249 Chinesen, 71 Malaien) ergibt sich eine annähernd normalverteilte Kurve mit dem Gipfelbereich zwischen 600 und 1000 mol PNP/l. Das entspricht etwa dem mittleren Aktivitätsbereich der Europäer (siehe dazu Abb. 5 und 7).

Bei den typischen Afrikanern (178 Nigerianern) erkennt man eine doppelgipfelige Normalverteilungskurve mit Maxima im mittleren und höheren Aktivitätsbereich (siehe dazu Abb. 6). Die Messung bei 28 Kenianern (siehe Abb. 4) ist wegen der zu geringen Probandenzahl nicht signifikant.

Bei anderen Völkergruppen wie Malaien, Chinesen, Nigerianern und Kenianern scheint nicht nur eine andersartige Verteilung der Aktivitäten als bei Europäern vorzuliegen. Vielmehr ließ die gefundene Aktivitätsverteilung an das Vorliegen weiterer Allele denken (Playfer, 1976).

Omuro (1980) zeigte bei einem japanischen Kollektiv eine Abweichung von der westdeutschen bzw. britischen Verteilung, nämlich eine sehr starke mittlere Aktivitätsgruppe (siehe dazu Abb. 9).

Hieronymus (1981) untersuchte 172 Vietnamesen und stellte eine den Japanern entsprechende Verteilungskurve fest (siehe Abb. 10).

Abb. 4: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 28 Kenianern (nach Playfer et al. 1976)

n = Anzahl der Probanden

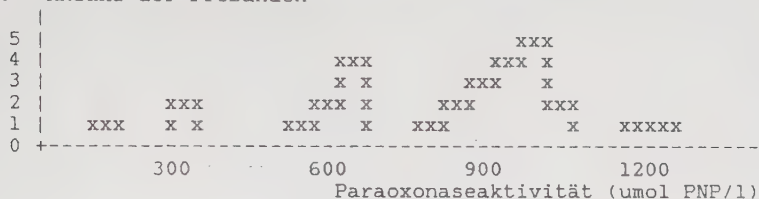


Abb. 5: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 249 Chinesen (nach Playfer et al. 1976)

n = Anzahl der Probanden

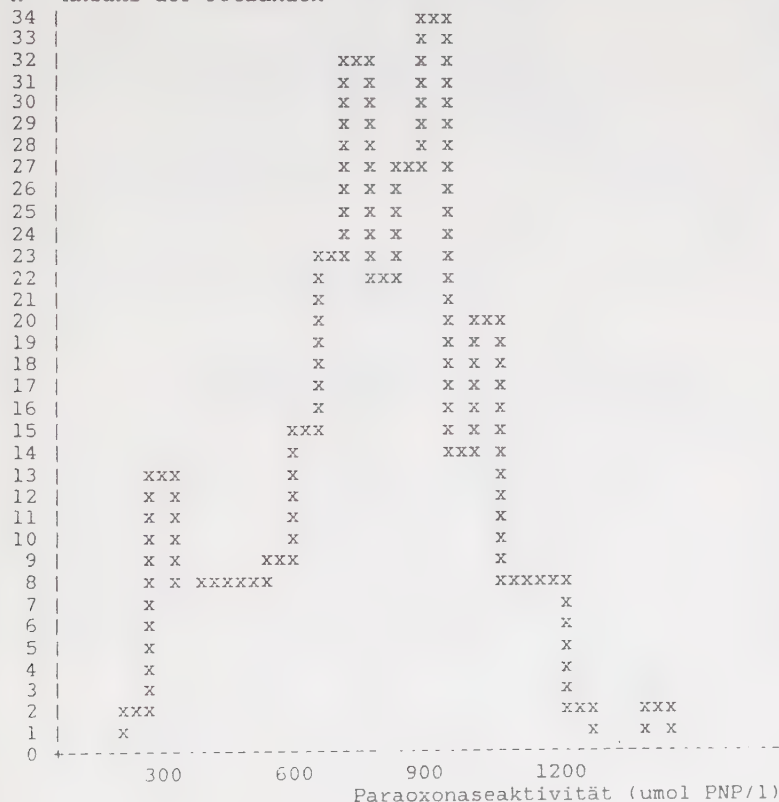


Abb. 6: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 178 Nigerianern (nach Playfer et al. 1976)

n = Anzahl der Probanden

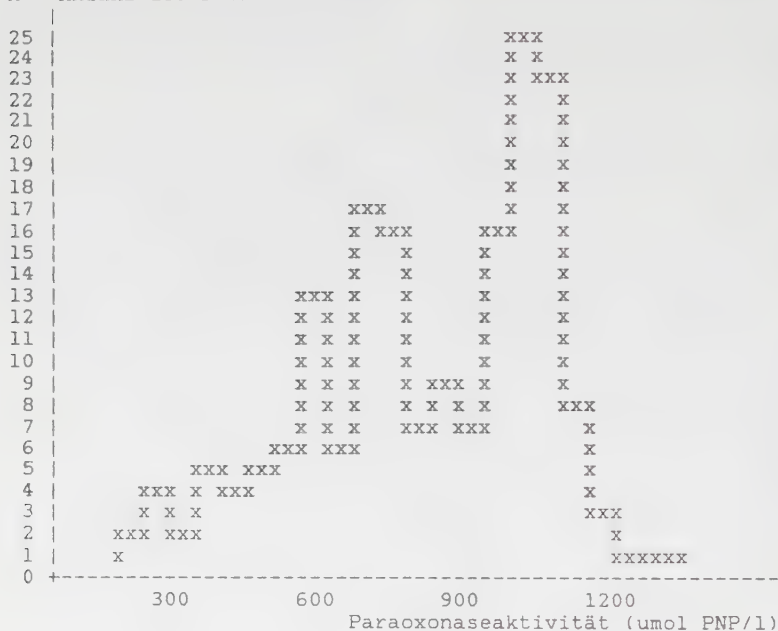


Abb. 7: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 71 Malaien (nach Playfer et al. 1976)

n = Anzahl der Probanden

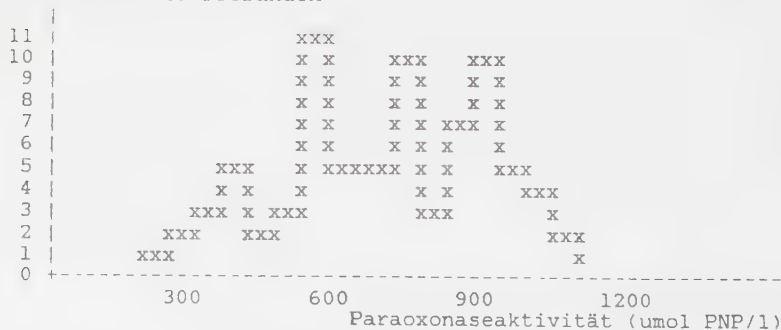


Abb. 8: Verteilung der nicht EDTA-hemmbar
 Paraoxonaseaktivität bei 35 Japanern (nach Omuro, 1980)

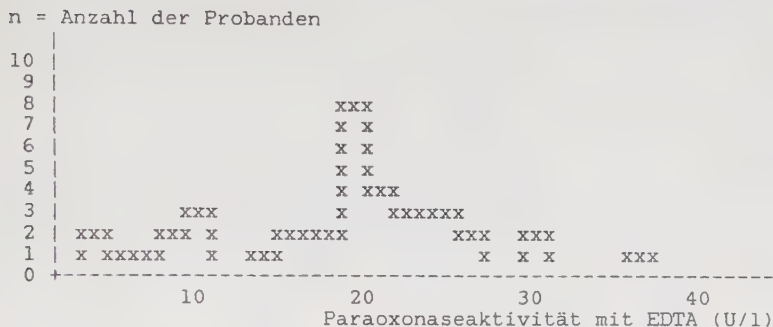


Abb. 9: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei
 276 gesunden Japanern (nach Omuro, 1980)

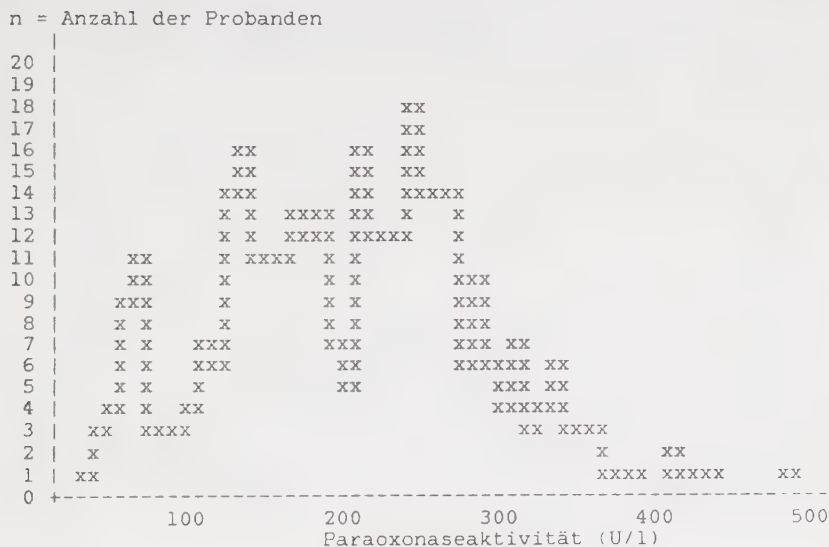


Abb. 10: Verteilung der Paraoxonaseaktivität bei 162 Vietnamesen (nach Hieronymus, 1981)

n = Anzahl der Probanden

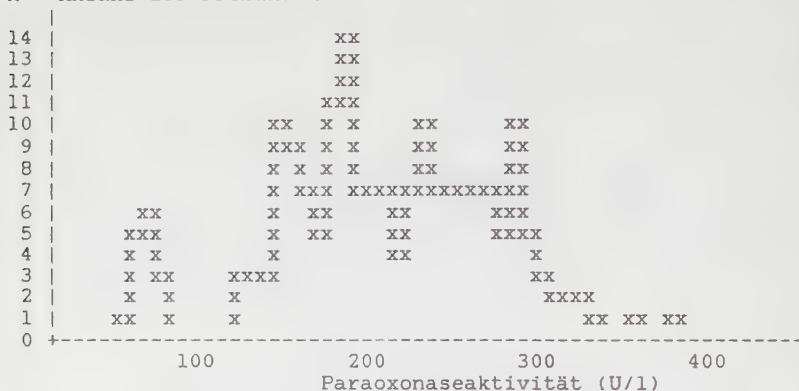
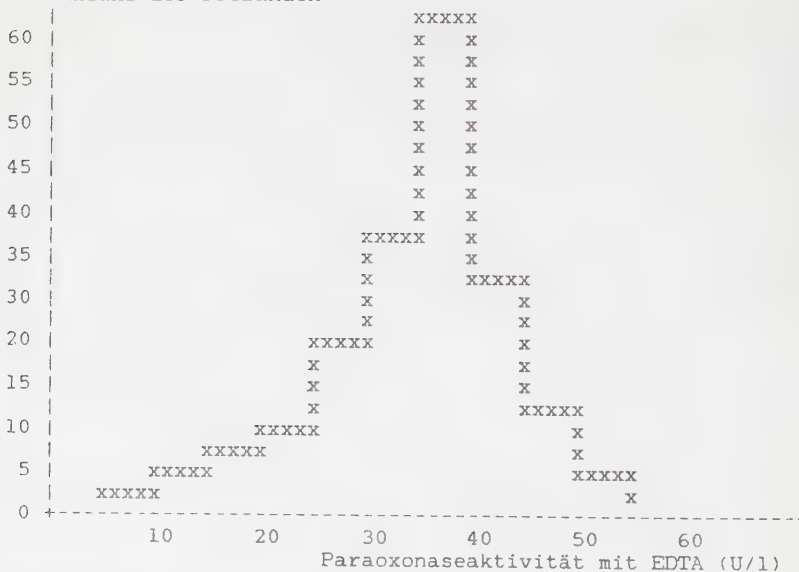


Abb. 11: Verteilung der nicht EDTA-hemmbar Paraoxonaseaktivität bei 162 Vietnamesen (nach Hieronymus, 1981)

n = Anzahl der Probanden



1.6 HEMMUNG DER PARAOXON-SPALTUNG DURCH EDTA-ZUGABE

EDTA (Äthylendinitrolstetraessigsäure) ist ein Chelatbildner, er bildet mit Ca^{2+} im Serum einen Komplex, der durch die Nieren im Urin ausgeschieden wird.

Erdös, Debay und Westermann (1959) beobachteten eine Hemmung der Arylesterase im menschlichen Serum nach Zugabe von EDTA zur Verhinderung der Blutgerinnung. Dabei wurde die Cholinesterase nicht beeinträchtigt.

Marton und Kalow (1960) berichteten über eine solche Hemmung bei einem Enzym, das mit Paraoxonase identisch war. Bei einer EDTA-Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$ Mol wurde die Paraoxonase vollständig gehemmt.

Erdös und Bogs (1961) stellten nach EDTA Zugabe im menschlichen Serum in der Cohn-Fraktion IV - 1 und V unterschiedliche Arylesteraserestaktivitäten fest, nämlich eine vollständige Hemmung der Aktivität in Fraktion IV - 1, während sie in Fraktion V nicht beeinträchtigt war.

Krisch (1968) untersuchte den Einfluß einer Reihe von Inhibitoren auf die E 600-Spaltung durch menschliches Serum und hob dabei die Empfindlichkeit der Paraoxonase gegen Chelatbildner, insbesondere EDTA, hervor. Die Hemmbarkeit durch EDTA ließ an eine Abhängigkeit der Paraoxonase von Ca^{2+} denken, wobei EDTA als Ca-Komplexbildner fungiert (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Einfluß einiger Inhibitoren auf die Paraoxonspaltung nach Krisch, 1968.

Inhibitor	Endkonzentration (M)	Aktivität der Ausgangsaktivität %	+ S
Diisopropylfluorophosphat	-4		
	10	85	6,1
	-5 10	92	2,9
Physostigmin	-3		
	10	92	3,7
	-4 10	93	3,3
Chinin-HCl	-3		
	10	51	10,9
	-4 10	96	3,4
Atoxyl	-3		
	10	95	3,6
	-4 10	100	1,0
Natriumfluorid	-3		
	10	102	10,3
	-4 10	97	6,7
p-Chloromercuribenzoat	-4		
	10	59	24,9
	-5 10	90	3,4
Bathocupreindisulfonsäure	-3		
	10	60	14,9
	-4 10	78	9,4
o-Phenanthrolin	-3		
	10	88	4,1
	-4 10	94	3,6
8-Hydroxychinolin	-3		
	10	62	9,4
	-4 10	68	10,4
EDTA	-3		
	10	45	13,6
	-4 10	53	15,6

Weitere Substanzen, die die Arylesterase hemmen, sind nach Menzel (1978): Jodacetamid, o-Jodobenzoat, p-Chlormercuriphenylsulfonsäure, Schwermetallionen, Na-Ionen in hoher Konzentration, Harnstoff, Guanidinhydrochlorid, Methanol, Glykolmonomethyläther, Aceton, Schwefelverbindungen, Phosphorsäureester, Aldrin und einige Medikamente.

Hechtel (1980) stellte einen Abfall der Paraoxonaseaktivität auf einen mit EDTA nicht hemmbaren Anteil von 20 - 45 U/l, nach Zugabe von 10^{-3} m EDTA im Meßansatz fest, wobei zwischen den drei Aktivitätsgruppen (niedrige, mittlere und hohe) kein Unterschied auftrat.

Omuro (1980) beobachtete bei 35 japanischen Probanden mit niedriger, mittlerer und hoher Aktivität keine Korrelation ($s = + 0,0182$) der Paraoxonaseaktivitäten gemessen ohne und mit EDTA (10^{-3} m) im Meßansatz. Das Histogramm der Aktivitäten nach EDTA Hemmung zeigte annähernd Normalverteilung (siehe dazu Abb. 8).

Hieronimus (1981) untersuchte 162 vietnamesische Probanden ohne und mit EDTA im Meßansatz. Weder die grafische Darstellung noch der Korrelationskoeffizient von $+ 0,0209$ gab einen Hinweis auf eine Korrelation zwischen der Gesamtaktivität (ohne EDTA) und der Restaktivität (mit EDTA). Das Histogramm der Aktivität nach Hemmung mit EDTA zeigte annähernd Normalverteilung (siehe Abb. 10 und 11).

2. PROBLEMSTELLUNG

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es:

- Die Verteilung der nicht durch EDTA hemmbaren Paraoxonaseaktivität an einem abessinischen Kollektiv und deren Korrelation mit Alter, Geschlecht und Paraoxonase-Ausgangsaktivität ohne EDTA zu ermitteln.
- Einen Vergleich mit anderen, bereits untersuchten Kollektiven zu erstellen.
- Schließlich ist der Einfluß der ethnologischen Gegebenheiten des untersuchten Kollektivs, insbesondere die rassische Herkunft der Abessinier, auf die Verteilung der Serumparaoxonaseaktivität zu untersuchen.

3. ANTHROPOLOGISCHE EINORDNUNG DES UNTERSUCHTEN ABESSINISCHEN KOLLEKTIVS

3.1 ETHNOLOGISCHE HERKUNFT

Äthiopien ist verschiedentlich als ein lebendes Völkermuseum bezeichnet worden.

Die wichtigste und in ihrem zahlenmäßigen Anteil wohl auch zugleich stärkste unter allen Bevölkerungsgruppen Äthiopiens bilden die oft als eigentliche Abessinier bezeichneten Bewohner des nördlichen Hochlands, die Ambara und die Tigre. Dies sind die beiden Hauptvertreter der semitisch sprechenden Schicht des Landes (Schaller, 1972).

Seit den ersten Jahrtausenden v. Chr. überquerten Volksstämme des Jemens das Rote Meer durch die Meerenge von Bab-el-Mandeb und siedelten sich auf den Abhängen des Tigre-Gebirges an. Einer ihrer Stämme, die Habashat, gab dem Land seinen Namen - Abessinien.

Diese vormohammedanischen Araber fanden in Äthiopien ebenso wie an der Küste des Horns von Afrika Negroide mit hamitischer Sprache, mit denen sie sich innig vermischten. So brachten sie ursprünglich negro-semitische Gruppen hervor, als da sind: die Äthiopier, die Galla und die modernen Somali.

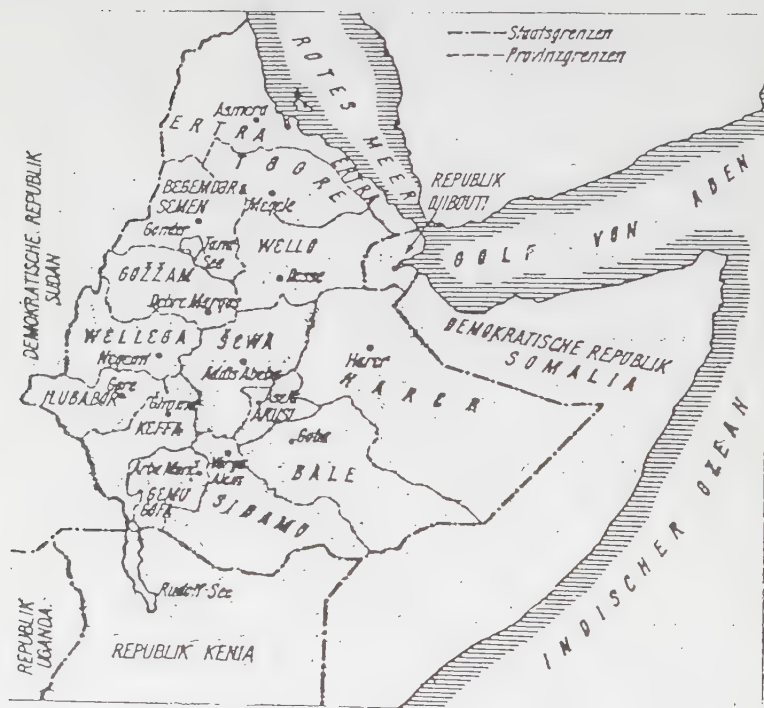
Im Südwesten des Landes hingegen zeigen Völker, die vor dieser alten Vermischung geschützt gelebt haben, einen typischen Negercharakter (Joseph Ki-Zerbro, 1979).

Abb. 12: Politische Landkarte des gesamten Afrika
(nach Lipschutz und Rasmussen, 1978):



Abb. 13: Äthiopien-Landkarte mit 14 Provinzen

(nach Bartnicki und Mantel Niecko, 1978):



Die Abbildungen 12 und 13 zeigen die geografische Lage des abessinischen Kollektives und verdeutlichen die ethnologische Herkunft.

3.2 DIE ABESSINISCHE RASSE

Rassen (Subspezies = Unterart) sind natürliche Gruppierungen von Menschen, die ein Ensemble körperlicher erblicher Merkmale gemeinsam haben (Vallois, 1951).

Nach Stern (1955) ist Rasse eine genetisch mehr oder weniger isolierte Gruppe von Menschen, die einen gemeinsamen Genbestand aufweisen, der von dem der Angehörigen aller anderen ähnlichen Isolate verschieden ist.

Denken (1900) unterscheidet:

- Arabische oder semitische Rasse:

Gelbbraunliche weiße Haut, schwarzes Haar, große Körperhöhe, hohes Gewicht, Adlernase, prominentes Hinterhaupt, Dolichskephalie, elliptische Gesichtsförm.

- Äthiopische Rasse:

Dunkle Haut, rötlich-braun lockiges oder welliges Haar, schmale Nase, große Körperhöhe, Dolichskephalie.

- Negroide Rasse:

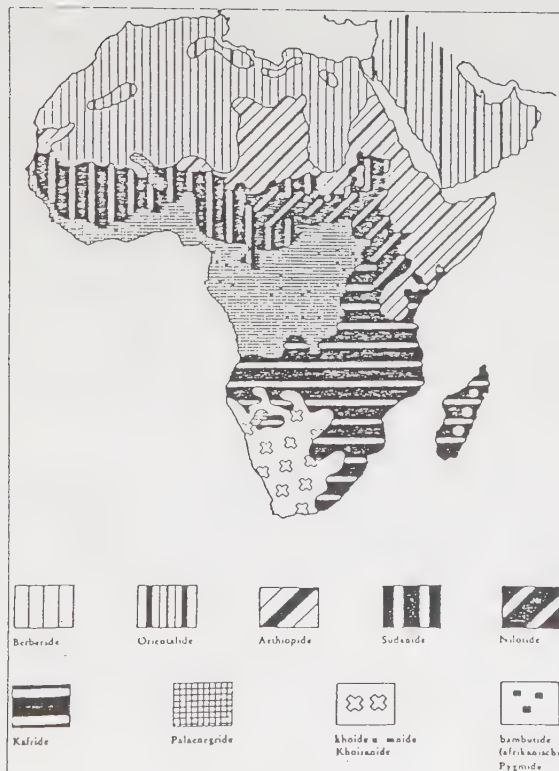
Dunkle Haut, schwarz wolliges Haar, breite Nase, große Körperhöhe, Dolichskephalie.

Nach typologischer Beschreibung der Negroiden nach v. Eickstedt sind Äthiopier eine Übergangsform zwischen Negriden und Europiden, sehr hochwüchsig und schlank, haben einen langen Kopf und ein langes Gesicht mit fast europäisch hoher Nase und kräftigem Kinn, aber dazu negroid dicke Lippen und Kraushaar, dunkel- bis rotbraune Haut. Hauptverteilungsgebiet sind Abessinien (Galla und Somali) und Ostafrika, Reste sind durch den ganzen nordafrikanischen Trockengürtel zu verfolgen.

Äthiopide sind zu unterscheiden von anderen negroiden Rassentypen wie: Sundamiden, Nilotiden, Poläregriden, Bambutiden, Khoisaniden, Kaferiden (siehe dazu Abb. 14).

Abb. 14: Rassenkarte von Afrika

(nach v. Eickstedt 1934/52)



Serologische Merkmale:

Blutgruppenverteilung: Über die Verteilung der Blutgruppen ABO und des Rhesusfaktors liegen von Huber (1954) und von Gohse (1963) Untersuchungen aus Addis Abeba vor, deren Mittelwerte weitgehend mit den Ergebnissen einer Auswertung der Jahre 1963 bis 1969 von Brinkmann aus Bahir Dar übereinstimmen.

Blutgruppe	Addis Abeba	Bahir Dar
O	40,8 %	39,4 %
A	30,2 %	31,0 %
B	25,3 %	24,5 %
AB	3,7 %	5,1 %
Rh +	87,7 %	83,1 %
Rh -	12,3 %	16,6 %

Diese für das zentrale äthiopische Hochland typischen Verteilungswerte sind mit anderen Befunden aus Westafrika und mit deutschen Standardzahlen verglichen worden (Schaller, 1972).

Blutgruppe	Äthiopien	Kongo	Deutschland
O	40,8 %	54,4 %	40 %
A	30,2 %	24,3 %	44 %
B	25,3 %	20,2 %	13 %
AB	3,7 %	1,1 %	3 %
Rh +	87,7 %	96,4 %	85 %
Rh -	12,3 %	3,6 %	15 %

Damit ist ein weiteres Indiz gegeben, daß die Äthiopier eine Übergangsform zwischen Negriden und Europiden darstellen (siehe dazu S. 3-6).

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4.1 PROBANDEN

Es handelt sich um 111 Abessinier - Männer, Frauen und Kinder in einem Alter zwischen 13 und 70 Jahren. 100 Probanden waren Patienten der dermatologischen Klinik in der Hauptstadt Addis Abeba, der Rest waren Patientinnen der Frauenklinik Addis Abeba. Es handelt sich um nicht blutsverwandte Personen aus verschiedenen Landesteilen.

4.2 GEWINNUNG UND AUFBEWAHRUNG DES SERUMS

Von jedem Probanden wurde 10 ml Blut entnommen und nach Eintritt der Gerinnung das Serum abzentrifugiert. Diese Seren wurden tiefgefroren und in Kühlbehältern nach Deutschland gebracht. Dieselben wurden dann am Tag vor der Messung aufgetaut. Bei dieser Behandlung soll kein Aktivitätsverlust auftreten (Omuro, 1981).

4.3 MESSUNG DER PARAOXONASEAKTIVITÄT

Die Messung erfolgte nach dem spektrophotometrischen Verfahren von Krisch (1968). Dieses Verfahren beruht auf der Messung der Extinktion des durch enzymatische Hydrolyse aus E 600 entstehenden p-Nitrophenol bei einer Wellenlänge von 405 nm, einem pH-Wert von 11,2 und einer konstanten Temperatur von 25,5 Grad Celsius.

4.3.1 Gesamtaktivitätsmessung

Die Messung erfolgte ohne EDTA. Verwendet wurden folgende Reagenzien:

- 0,1 ml Glyzin-NaOH Puffer, pH = 11,2
- E 600 Stammlösung ($1,2 \cdot 10^{-2}$ ml in 0,1 m Trispuffer)
- Trispuffer pH 8
- E 600 Gebrauchslösung
- Serumverdünnung

Die Reagenzien wurden folgendermaßen hergestellt:

- Glyzzin-NaOH Puffer:

5,844 g NaCl und 7,507 g Glyzzin in 900 ml aqua dest. lösen. Anschließend mit 0,1 n NaOH auf pH 11,2 einstellen und auf 1 l auffüllen.

- E 600 Stammlösung:

0,26 ml E 600 mit Trispuffer auf 100 ml auffüllen und 10 - 15 min im Ultraschallbad lösen lassen.

- Trispuffer pH 8:

12,114 g Tris (Trishydroxymethyl-amino-methan) in etwa 900 ml aqua dest. auflösen und mit 0ml n HCl auf pH 8,0 einstellen, anschließend mit aqua dest. auf 1 l auffüllen.

- E 600 Gebrauchslösung:

E 600 Stammlösung im Verhältnis 1:5 mit aqua dest. verdünnen und 10 min im Ultraschallbad lösen lassen.

- Serumverdünnung:

Serum 1:5 mit 0,9 %-iger NaOH-Lösung verdünnen.

- Ansatz:

In ein Reagenzglas wurden pipetiert:

3,3 ml Glyzzin-NaOH Puffer,

0,5 ml Serumverdünnung,

1,0 ml E 600 Gebrauchslösung.

Dieser Ansatz wird im Wasserbad bei 25 Grad Celsius inkubiert und mit einem Reagenzglasrüttler gemischt.

Messung:

Die Messungen erfolgten 30 sec und 3 min nach dem Start. Dabei wurden die jeweiligen Extinktionswerte am Photometer abgelesen.

Die Extinktionsdifferenz $\Delta E = E_{180} - E_{30}$ kam zur Auswertung, wobei noch der unter entsprechenden Bedingungen gemessene Leerwert abgezogen werden mußte (E 600-Spontanhydrolyse in gleichem Milieu ohne Serumzusatz).

Berechnung:

Die Extinktionsdifferenz $\Delta E = E_{180} - E_{30}$ wird in nMol umgerechnet. Dabei wurde der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in Glyzinpuffer pH 11,2 bei 405 nm = $18,05 \cdot 10^6 \text{ cm}^2 \text{ Mol}^{-1}$) zugrundegelegt. 10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml hätten demnach bei einer Schichtdicke von $d = 1$ cm und einer Wellenlänge von $\lambda = 405$ nm eine Extinktion von 0,1805.

Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung (Umrechnung auf 1 ml Serum durch Multiplikation mit 10), der Meßzeit (Umrechnung auf 1 min durch Division durch 2,5) und des Ansatzvolumens (= 4,8 ml, Multiplikation mit 4,8), errechnet sich die Aktivität aus folgender Formel:

$$\text{Aktivität} = \frac{\Delta E \cdot 10 \cdot 4,8 \cdot 10}{0,1805 \cdot 2,5}$$

$$= \Delta E \cdot 1063 \text{ U/l Serum}$$

4.3.2 Messung Der Paraoxonaseaktivität (mit EDTA Zusatz,

Es wurde in der gleichen Weise gearbeitet wie unter 4.3.1 beschrieben, jedoch erhielt der Glyzin-NaOH Puffer (pH 11,2) EDTA in einer Konzentration von 10^{-3} m, wozu grundsätzlich vor dem Einstellen des pH-Wertes mit NaOH 0,37224 g Titriplex III zugegeben wurde.

Auch bei der Messung mit EDTA wurde der Leerwert abgezogen.

4.4 ERGEBNISSE

Die Serumparaoxonaseaktivität der 111 abessinischen Probanden mit EDTA-Zusatz ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Alter, Geschlecht und Paraoxonaseaktivität des
abessinischen Kollektives, gemessen mit EDTA-Zusatz

Proband Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Aktivität U/l
1	W	30	23,4
2	M	49	12,8
3	M	13	37,2
4	M	35	43,6
5	M	30	41,5
6	M	50	29,8
7	M	50	36,1
8	M	27	59,5
9	M	17	45,7
10	M	28	19,1
11	M	40	15,9
12	W	70	24,4
13	M	30	59,5
14	M	60	29,8
15	M	38	42,5
16	M	45	52,1
17	M	42	37,2
18	M	40	47,8
19	M	57	41,6
20	W	22	50,0
21	M	14	48,9
22	W	30	13,8
23	M	29	29,8

24	W	14	52,7
25	W	28	18,1
26	M	42	69,1
27	M	56	24,4
28	M	25	42,5
29	W	16	20,2
30	M	28	45,5
31	M	60	17,0
32	M	14	54,2
33	M	38	26,6
34	M	23	52,1
35	M	40	59,5
36	M	29	47,8
37	W	18	15,9
38	M	29	72,3
39	W	50	32,9
40	M	18	74,4
41	W	23	30,8
42	W	28	35,1
43	M	22	46,8
44	M	60	45,7
45	M	66	22,3
46	W	30	24,4
47	M	50	20,2
48	M	50	6,4
49	W	15	27,6
50	M	20	52,1
51	M	17	27,6

52	M	23	63,8
53	M	30	34,0
54	W	23	22,3
55	W	16	69,1
56	M	26	30,8
57	M	61	34,0
58	W	33	25,5
59	M	55	63,8
60	W	40	22,3
61	M	26	39,3
62	M	31	27,6
63	M	58	20,2
64	W	30	40,4
65	M	28	51,0
66	M	36	55,3
67	M	16	54,2
68	W	30	26,6
69	M	18	50,0
70	M	22	43,6
71	M	28	36,1
72	M	42	36,1
73	M	37	57,4
74	M	29	36,1
75	M	32	25,5
76	W	33	65,9
77	W	35	56,3
78	M	43	44,6
79	M	15	35,1

80	M	48	27,2
81	M	24	54,2
82	M	39	63,8
83	M	40	55,3
84	W	26	36,1
85	M	40	42,5
86	W	18	76,5
87	M	61	17,0
88	M	42	22,3
89	M	37	22,3
90	M	56	35,1
91	M	40	25,5
92	M	40	35,0
93	M	14	21,3
94	M	51	43,6
95	M	70	51,0
96	M	21	42,5
97	M	20	63,8
98	W	32	12,8
99	W	23	29,8
100	W	18	22,3
101	W	21	40,4
102	W	30	35,1
103	W	15	13,8
104	W	22	14,9
105	W	23	14,4
106	W	15	11,7
107	W	22	18,8

108	W	22	27,6
109	W	22	38,3
110	W	20	10,6
111	W	40	39,3

5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Bei jedem Probanden wurden Geschlecht, Alter, Extinktion je 150 sec, sowie die ermittelte Restaktivität (Paraoxonaseaktivität gemessen mit EDTA-Zusatz) dokumentiert (siehe Übersicht 1: Erhebungsbogen).

Die Ziffern 2 und 5 spielen in dieser Arbeit keine Rolle, da es sich ausschließlich um nichtverwandte Einzelpersonen handelt. Die Gesamtaktivität wurde von Tai Do Khac analysiert, während die Blutgruppenfaktoren 10 und 11 von uns nicht weiter untersucht wurden, so daß wir uns ausschließlich auf die Variablen

- Alter
- Geschlecht
- Restaktivität

konzentriert haben.

Übersicht 1:

Datenerhebungsbogen: menschliche Serumparaoxonase

1. Lfd. Nr. der Doktorarbeit, aus der die Daten entnommen wurden	----- I I I -----	1-2
2. Lfd. Nr. der Familien	----- I I I -----	3-4
3. Lfd. Nr. der Probanden 000-499 = nicht verwandte Einzelpersonen 500-999 = Familienmitglieder	----- I I I I -----	5-7
4. Code 1 = nicht verwandte Einzelpersonen 2 = Vater 3 = Mutter 4 = Kind	----- I I -----	8
5. Kinderzahl der Familie, falls größer als 1	----- I I -----	9
6. Alter in Jahren	----- I I I I -----	10-11
7. Geschlecht 1 = männlich 2 = weiblich	----- I I -----	12
8. Gesamtaktivität der menschlichen Serumparaoxonase	----- I I I I I I -----	13-16
9. Nicht EDTA hemmbare Aktivität	----- I I I I I -----	17-19
10. Blutgruppe ABO-System 1 = Blutgruppe A 2 = Blutgruppe B 3 = Blutgruppe AB 4 = Blutgruppe 0	----- I I -----	20
11. Blutgruppe Rh-System 1 = Rh-positiv (Rh) 2 = Rh-negativ (rh)	----- I I -----	21

5.1 ALTERSVERTEILUNG

Bei insgesamt 111 abessinischen Probanden ergab sich eine Altersverteilung zwischen 13 und 70 Jahren, der Mittelwert lag bei 33,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,2 Jahren (siehe Abb. 15).

Eine geschlechtsmäßige Differenzierung ergab die folgenden Werte:

Kollektiv	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Männer	74	13	70	36,5	14,6
Frauen	37	14	70	26,6	10,8

Tabelle 3: Parameter der Altersverteilung bei den untersuchten abessinischen Männern und Frauen.

In den Abbildungen 16 und 17 ist die Altersverteilung der untersuchten Männer und Frauen dargestellt. Die Altersverteilung bei unseren 74 männlichen Probanden erwies ein dreigipfeliges Diagramm mit maximalen Werten bei 25 - 30 Jahren, 40 - 45 Jahren und 50 - 65 Jahren. Bei den 37 weiblichen Probanden ein zweigipfeliges Diagramm bei 20 - 25 und 30 - 35 Jahren.

5.2 VERTEILUNG DER PARAOXONASE-RESTAKTIVITÄT

Die mit EDTA-Zusatz gemessenen Serumproben lieferten bei den 111 untersuchten abessinischen Probanden die in Tabelle 4 dargestellten Verteilungsparameter.

Kollektiv	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gesamt	111	6,4	76,5	37,3	16,2
Männer	74	6,4	74,4	40,3	15,4
Frauen	37	10,6	76,5	31,3	16,3

Tabelle 4: Parameter der Verteilung der Paraoxonase-Restaktivität bei den untersuchten abessinischen Probanden.

Die Abbildung 18 zeigt die Verteilung der Paraoxonase-Restaktivität aller 111 abessinischen Probanden. Man erkennt zwei Gipfel dieser Verteilung bei 20 - 30 U/l und bei 35 - 45 U/l.

Differenziert man nach dem Geschlecht, so ergeben sich die Abbildungen 19 (für Männer) und 20 (für Frauen). Aufgrund der unterschiedlichen Verteilungsformen liegt die Frage nach einem statistisch signifikanten Unterschied nahe.

Abb. 15: Altersverteilung bei insgesamt
111 abessinischen Probanden

n = Anzahl der Probanden

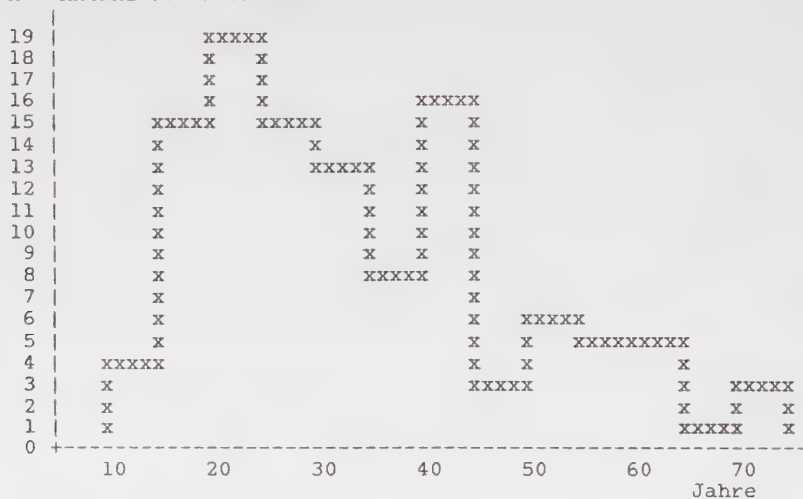


Abb. 16: Altersverteilung bei den 74
untersuchten abessinischen Männern

n = Anzahl der Probanden

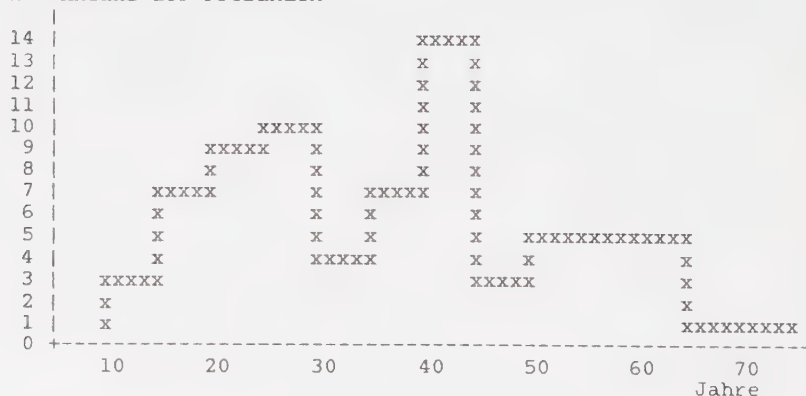


Abb. 17: Altersverteilung bei den 37
untersuchten abessinischen Frauen

n = Anzahl der Probanden

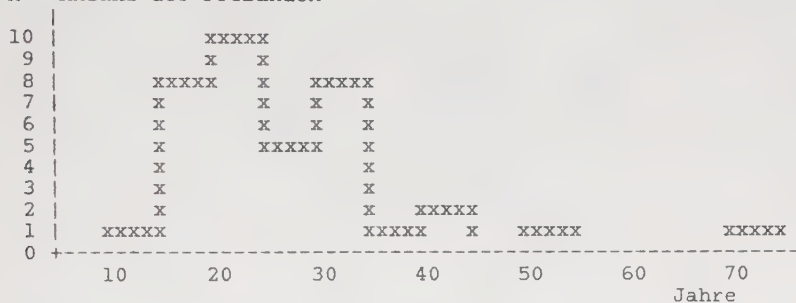


Abb. 18: Verteilung der nicht EDTA-hemmbar Paraoxonase-aktivität (Restaktivität) bei 111 abessinischen Probanden

n = Anzahl der Probanden

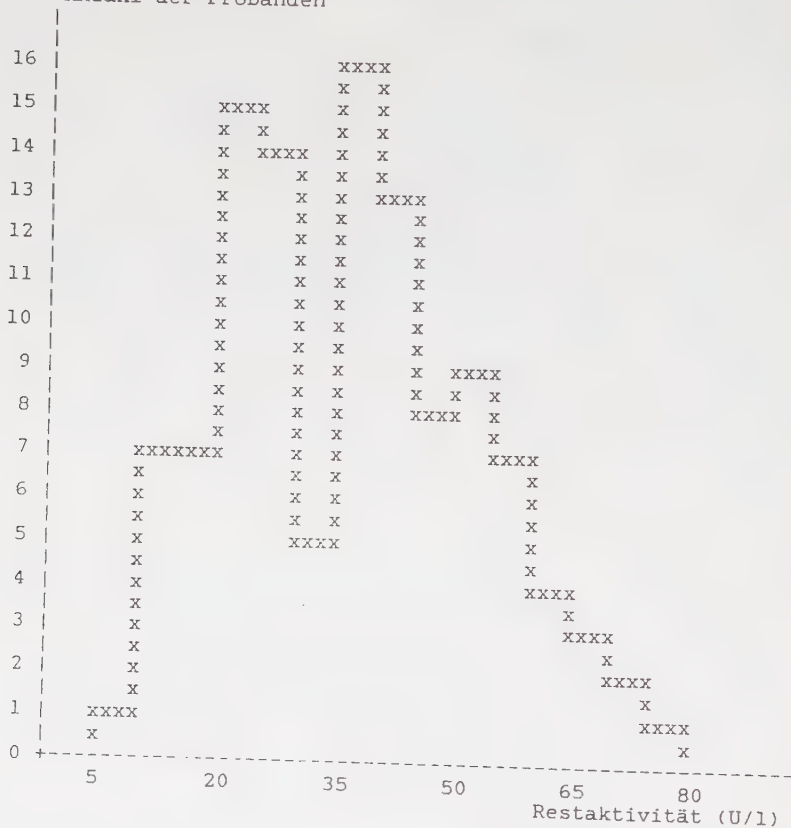


Abb. 19: Verteilung der nicht EDTA-hemmbarcn Paraoxonase-aktivität (Restaktivität) bei 74 abessinischen Männern

n = Anzahl der Probanden

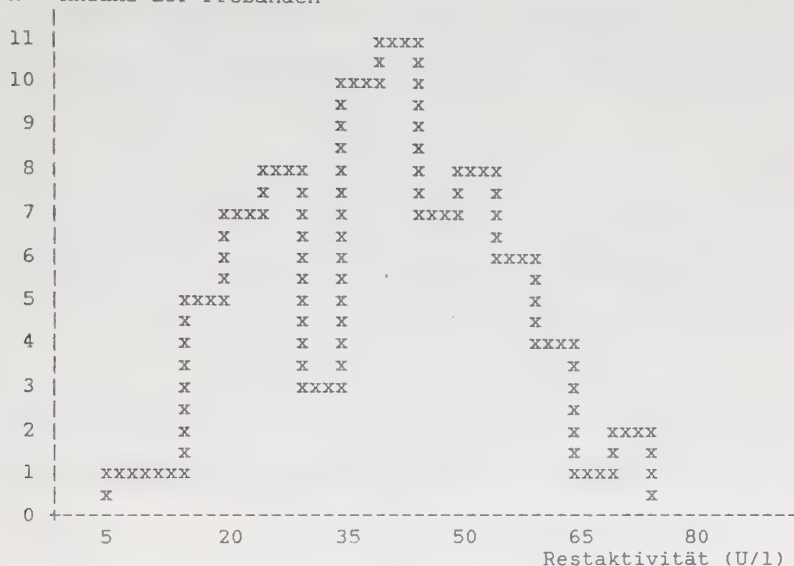
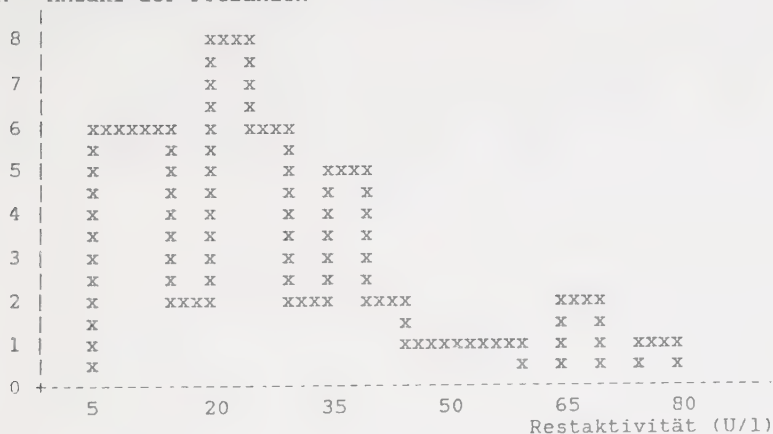


Abb. 20: Verteilung der nicht EDTA-hemmbarcn Paraoxonase-aktivität (Restaktivität) bei 37 abessinischen Frauen

n = Anzahl der Probanden



5.3 PRÜFUNG EINES GESCHLECHTSSPEZIFISCHEN UNTERSCHIEDES DER PARAOXONASE-RESTAKTIVITÄT

Bei der Betrachtung der zugehörigen Histogramme der Paraoxonase-Restaktivität für Männer (Abb. 19) und Frauen (Abb. 20) kann man feststellen, daß man von der Annahme einer Normalverteilung Abstand nehmen muß. Zur Prüfung eines statistisch signifikanten Unterschiedes der Paraoxonase-Restaktivität zwischen Männern und Frauen muß man deshalb ein nichtparametrisches Testverfahren heranziehen, den sogenannten Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben (Pfanzaql, 1968).

Der Wilcoxon-Test dient der Beantwortung der Frage, ob zwei Stichproben (hier: Restaktivität bei den untersuchten Männern bzw. Frauen) der gleichen Grundgesamtheit entstammen.

Die Nullhypothese beschreibt sich also:

$$H_0 : F_1(x) = F_2(y)$$

Oder: Es besteht kein geschlechtsspezifischer Unterschied.

Zur Prüfung dieser Nullhypothese muß man die (korrigierte) Testgröße mit den kritischen Werten der Standardnormalverteilung vergleichen.

Ist die Testgröße kleiner als der kritische Wert der Standardnormalverteilung. (bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit), so kann man die Nullhypothese nicht verwerfen, d.h. es ist kein statistisch gesicherter (hier: geschlechtsspezifischer) Unterschied vorhanden.

Bei der Berechnung der korrigierten Testgröße mit Hilfe des STATSYS-Programms p 100 (Victor et al. 1973) ergab sich ein Wert von 3.10082. Da dieser Wert größer ist als der zugehörige kritische Wert der Standardnormalverteilung von 2.58 bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit = 1 %, kann man die oben formulierte Nullhypothese verwerfen. Das heißt, daß die Verteilungen der Paraoxonase-Restaktivität bei Männern und Frauen statistisch signifikant unterschiedlich ist ($\alpha = 1\%$).

Bei der Interpretation dieses Sachverhaltes stößt man auf die Frage, ob eine Abhängigkeit der individuellen Paraoxonase-Restaktivität vom Alter des jeweils untersuchten abessinischen Probanden vorhanden ist.

5.4 PRÜFUNG EINER (LINEAREN) ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN ALTER UND PARAOXONASE-RESTAKTIVITÄT

Die Abbildungen 21, 22 und 23 zeigen die Korrelationsdiagramme der beiden Variablen Alter (Ordinaten) und Restaktivität (Abzisse) für alle Probanden und für Männer bzw. Frauen. Die zugehörigen Korrelationskoeffizienten sind bei allen Probanden ($r = -0,1694$) und bei den Frauen ($r = -0,1502$) nicht signifikant von Null verschieden, d.h. man kann in diesen Fällen nicht auf eine lineare Abhängigkeit zwischen Alter und Restaktivität schließen.

Dagegen ergibt sich bei den Männern ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,3395$, welcher bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 1\%$ signifikant von Null verschieden ist. Das würde bedeuten, daß mit Zunahme des Alters die Restaktivität (im Mittel) kleiner wird.

Dies könnte ein Grund dafür sein, daß die Restaktivität geschlechtsspezifisch unterschiedlich ist, falls die beiden Kollektive der Männer bzw. Frauen auch altersmäßig einen Unterschied aufweisen.

Abb. 21: Korrelationsdiagramm zwischen Alter und Paraoxonase-Restaktivität bei allen 111 untersuchten Abessiniern
 $r = 0,1694$ (nicht signifikant von Null verschieden)

Alter in Jahre

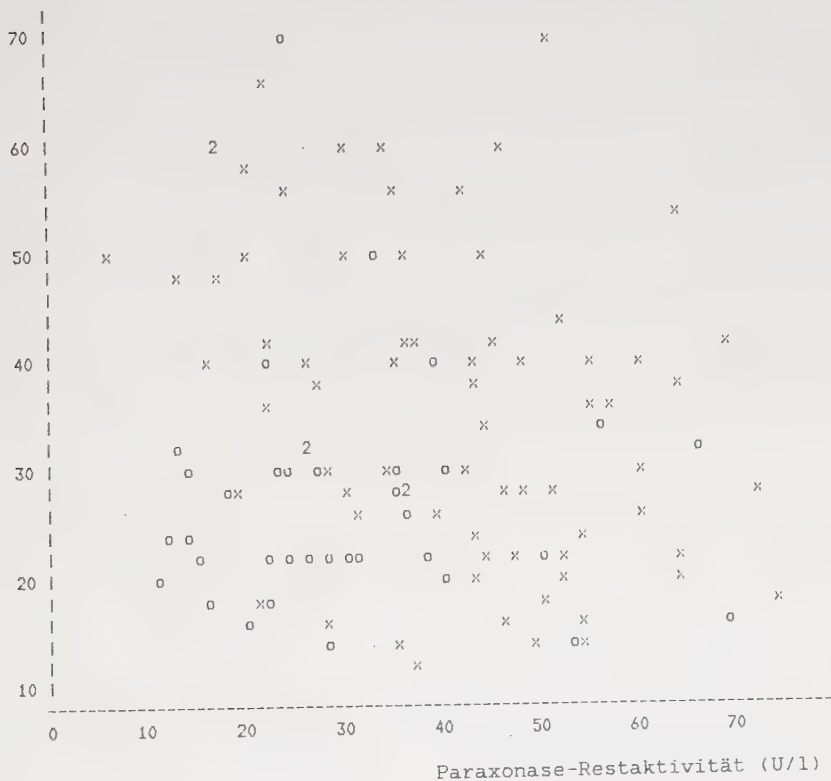


Abb. 22: Korrelationsdiagramm zwischen Alter und Paraoxonase-Restaktivität bei 74 abessinischen Männern
 $r = -0,3395$ (signifikant von Null verschieden)

Alter in Jahre

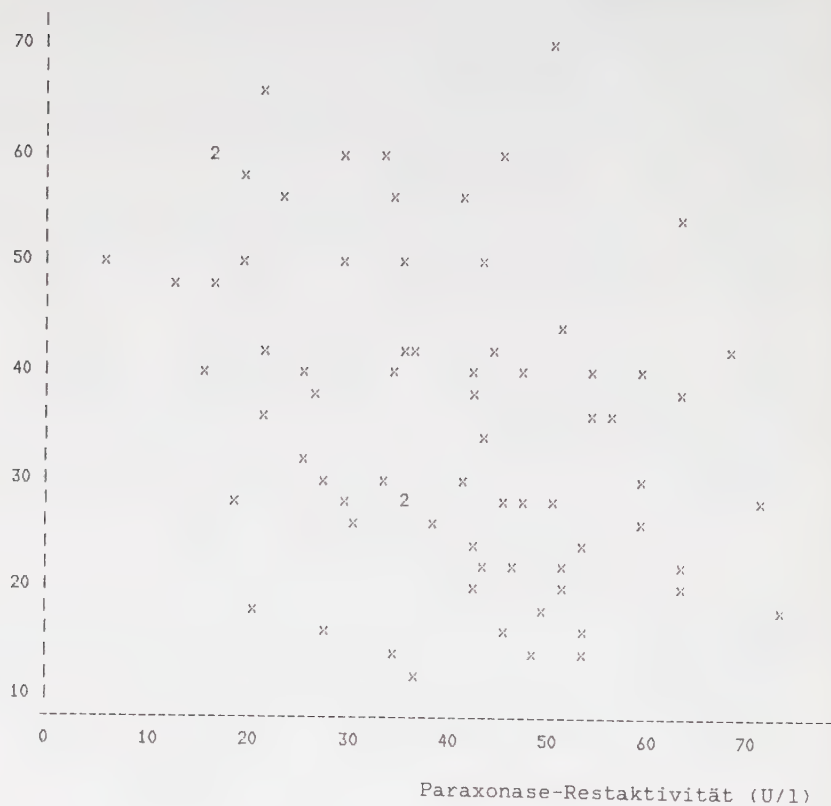
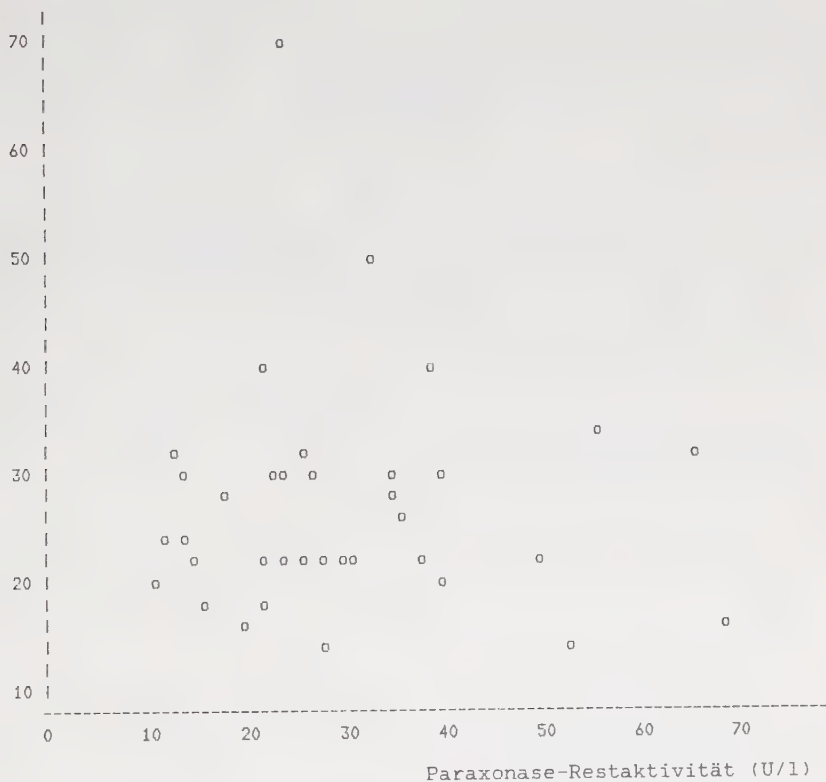


Abb. 23: Korrelationsdiagramm zwischen Alter und Paraoxonase-Restaktivität bei 37 abessinischen Frauen
 $r = -0,1502$ (nicht signifikant von Null verschieden)

Alter in Jahre



5.5 PRÜFUNG EINES ALTERSMÄSSIGEN UNTERSCHIEDES ZWISCHEN MÄNNERN UND FRAUEN IM UNTERSUCHTEN KOLLEKTIV

Auch in diesem Fall wird zur Prüfung der Nullhypothese (kein Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich des Alters) der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben herangezogen, da die zugehörigen Histogramme (Abb. 16 bzw. 17) für Männer bzw. Frauen keine Normalverteilung erkennen lassen.

Es ergab sich eine korrigierte Testgröße von 3.55002, so daß auch in diesem Fall die Nullhypothese abgelehnt werden muß. Somit ist die Altersverteilung der Männer und Frauen signifikant unterschiedlich.

Dies könnte eine Begründung dafür sein, daß die Restaktivität bei Männern und Frauen statistisch signifikant unterschiedlich ist.

6. ERGEBNISDISKUSSION

Die Untersuchung der Seren von 111 Abessiniern im Hinblick auf die nicht EDTA-hemmbar Aktivität der E 600-spaltenden Paraoxonase ergab eine Paraoxonaseaktivitätsverteilung, die aus einer Mischverteilung zweier Normalverteilungen (mit Gipfeln bei 20 - 30 U/l und 35 - 45 U/l) bestand.

Auch Omuro fand (1980) bei seiner Untersuchung an Japanern eine ähnliche Mischverteilung, jedoch erstreckte sich seine Statistik auf wenige Probanden (35 Männer und Frauen). Dagegen fand Hieronymus (1981) bei ihrer analogen Untersuchung an 162 Vietnamesen eine Gauß'sche Normalverteilung mit einem Gipfel bei 35 - 40 U/l, was einer mittleren Aktivität entspricht (siehe dazu Abb. 8, 11, 18). Daraus folgt, daß unser untersuchtes Kollektiv eine Aktivitätsverteilung zwischen niedrigen und mittleren Aktivitäten aufweist.

Obwohl das untersuchte Kollektiv mitten aus Ostafrika kommt, stammt es ethnologisch zumeist aus der arabischen Gegend. So ist es erklärlich, daß die Histogramme der Paraoxonaseaktivitätsverteilung bei dem nigerianischen Kollektiv von Playfer et al (1976) und bei dem abessinischen Kollektiv nicht übereinstimmen.

Bei den Abessiniern finden sich relativ mehr Probanden in den niedrigen und mittleren Bereichen der Paraoxonaseaktivität, als dies bei dem nigerianischen Kollektiv der Fall ist, in dem die höheren Aktivitätsbereiche überwiegen.

Diese Aktivitätsverteilung bei dem abessinischen Kollektiv bekräftigt die These eines genetischen Polymorphismus der Aktivitätsverteilung der menschlichen Serumparaoxonase.

Die Analyse des Einflusses des Alters auf die Paraoxonase-Restaktivität ergab für das gesamte Kollektiv keine signifikante Korrelation. Allerdings fanden wir bei unseren männlichen Probanden eine (lineare) Abhängigkeit zwischen Alter und Restaktivität; nämlich mit zunehmendem Alter wurde die Restaktivität (im Mittel) kleiner.

Auch eine Abhängigkeit zwischen Geschlecht und Restaktivität konnte bei unserem Kollektiv nicht festgestellt werden.

Eine Untersuchung der Gesamtaktivität bei unserem äthiopischen Kollektiv wurde in einer Arbeit von Tai Do Khac dargelegt.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Verteilung der nicht EDTA-hemmaren Paraoxonaseaktivität (Restaktivität) bei 111 Äthiopiern ergab eine Mischverteilung aus zwei Gauß'schen Normalverteilungen. Es fanden sich zwei Gipfel bei 20 - 30 U/l und 35 - 40 U/l.

Diese Aktivitätsverteilung befand sich somit in den niedrigen und mittleren Aktivitätsbereichen.

Eine Korrelation von Alter und Geschlecht zur Restaktivität fanden wir nicht. Lediglich ergab sich bei unseren männlichen Probanden eine abnehmende Restaktivität bei zunehmendem Alter.

Da die abessinische Rasse eine Übergangsform zwischen Negriden und Europiden darstellt, befinden sich die Ergebnisse unserer Untersuchung zwischen den hohen Werten der negroiden Rasse und den niedrigen Werten der europäischen Rasse.

Der Einfluß der ethnologischen Gegebenheiten ist damit bewiesen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aldridge, W. N.
Serumesterases. 1. Two types of esterases (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination
Biochem. J. 53, 110 (1953)
2. Aldridge, W. N.
Serumesterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterases of mammalian sera
Biochem. J. 53, 117 (1953 b)
3. Bartnicki, A., Mantel-Niecko, J.
Geschichte Äthiopiens
Akademieverlag Berlin (1978)
4. Dumbach, J.
Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serumparaoxonase (E.C. 3.1.1.2)
Dissertation Erlangen 1976
5. Eickstedt von, E.
Rassenkunde und Rassengeschichte der Menschheit
Enke Verlag, Stuttgart 1934
6. Erdös, E. G., Debay, C. R., Westermann, M. P.
Activation and inhibition of the arylesterases of human serum
Nature 184, 430 (1959)
7. Erdös, E. G., Boggs, L. E.
Hydrolysis of paraoxon in mammalian blood
Nature 190, 716 (1961)
8. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Biographisches Institut, Mannheim/Wien/Zürich (1977)

9. Geldmacher-v. Mallinckrodt, M., Lindorf, H. H., Peteny, M., Flügel, M., Fischer, Th., Hiller, Th.
Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen Serumparaoxonase (EC 3.1.1.2)
Humangenetik 17, 331 (1973a)
10. Geldmacher-v. Mallinckrodt, M., Peteny M., Metzner, H., Burgis, H., Dietzel, B., Nierschl, H., Renner, O.
Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraoxonase
Z. Physiolog. Chem. 354, 337 (1973b)
11. Geldmacher-v. Mallinckrodt, M., Hommel, G., Dumbach, J.
On the genetics of human serum paraoxonase (EC 3.1.1.2)
Humangenetik 50, 313 (1979)
12. Hauschild, F.
Pharmakologie und Grundlage der Toxikologie
Thema Verlag, 4. Auflage, 875, Leipzig (1974)
13. Hechtel, R.
Die Hemmung der menschlichen Serum-Paraoxonase durch EDTA
Dissertation Erlangen 1980
14. Hieronymus, C.
Untersuchung der nicht EDTA-hemmbareren Serum-Paraoxonase-Aktivität bei 162 Vietnamesen
Dissertation Erlangen 1981
15. Ki-Zerbo, J.
Die Geschichte Schwarz-Afrikas
Peter Hammer Verlag Wuppertal (1979)
16. Krisch, K.
Enzymatische Hydrolyse von Diäthyn-p-Nitrophenyl-phosphat durch menschliches Serum
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41 (1968)
17. Marton, A. V., Kalow, W.
Inhibitors of aromatic esterase of human serum
Biochem. Pharmacol. 3, 149 (1960)
18. Menzel, W.
Die Serumesterasen (EC 3.1.1.2) in der Literatur von 1942 - 1971
Dissertation Erlangen 1978
19. Main, A. R.
The purification of the enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (paraoxon) in sheep serum
Biochem. J. 74, 10 (1960a)

20. Moeschlin, S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen
Thieme Verlag, 5. Auflage, Stuttgart 1972
21. Mounter, L. A.
Some studies of enzymatic effects of rabbit serum
J. Biol. Chem. 209, 813 (1954)
22. Neal, R. A.
Enzymic mechanism of metabolism of the phosphorothioate insecticides
Arch. Intern. Med. 128, 118 (1971)
23. Omuro, O.
Serum-Paraoxonase-Polymorphismus in Japan
Dissertation Erlangen 1980
24. Playfer, J. R., Eze, N. C., Bullen, M. F., Evans, D.A.P.
Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity
J. Med. Gen. 13, 337 (1976)
25. Poore, R. E., Neal, R. A.
Evidence for extrahepatic metabolism of parathion
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 759 (1972)
26. Schaller, K. F.
Äthiopien, Med. Länderkunde 13 - 15
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1972)
27. Schwidetzky, I.
Grundlagen der Rassensystematik
Wissenschaftsverlag Mannheim/Wien/Zürich (1974)
28. Skrinjaric-Spoljar, M., Reiner, E.
Hydrolysis of diethyl-p-nitrophenylphosphate and ethyl-nitrophenylphosphate by human sera
Biochem. biophys. Acta 165, 289 (1968)
29. Wirth, W., Hecht, G., Gloxhuber, C.
Toxikologie Fiebel
Thieme Verlag, 2. Auflage, 247 - 248, Stuttgart (1974)
30. Zech, R., Zürcher, K.
Organophosphate splitting serum enzymes in different mammals
Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427 (1974)

DANKSAGUNG

DANKSAGUNG

Besonders herzlich danke ich Frau Professor Dr .Dr. Geldmacher- v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihrer großen Hilfsbereitschaft und die zu jeder Zeit so freundlich erteilten Ratschläge.

Herrn Professor Dr.H. - B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Friedrich - Alexander Universität Erlangen - Nürnberg, danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Frau Dr. B.Mock-v.Haupt - All Africa Leprosy and Rehabilitation Centre, Addis Abeba, Ethiopia - danke ich für die Beschaffung des Arbeitsmaterials.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Duhme für die hilfreiche Beratung bei der statistischen Auswertung.

LEBENS LAUF

- 08.02.52 in Nam - Dinh, VIETNAM, als Sohn des Beamten NGO
Nguyen Toan und seiner Ehefrau, NGUYEN Thi Thanh
geboren.
- 1958-1963 Besuch der Volksschule in Bao-Loc.
- 1963-1967 Besuch des Gymnasiums in Bao-Loc.
- 1967-1970 Besuch des landwirtschaftlichen Gymnasiums
Bao-Locs.
- Juni 1970 Landwirtschaftliches Abitur in Bao-Loc.
- Juli 1970 Naturwissenschaftliches Abitur in Da-Lat.
- 1971-1971 Deutschkurs am Goethe-Institut in Schwäbisch Hall.
- 1971-1972 Besuch des niedersächsischen Studienkollegs in
Hannover.
- 1972-1976 Studium der Verfahrenstechnik an der Fachhochschule
in München.
- Feb. 1976 Abschlußexamen zum Ingenieur (grad.).
- 1976-1982 Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-Nürnberg.
- Aug. 1978 Ärztliche Vorprüfung in Erlangen.
- Okt. 1982 Ärztliche Prüfung in Erlangen.

COPY-SHOP

Pfarrstraße 9

8520 Erlangen Tel. 28525